

(10) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11) 特許番号

第2854908号

(46) 発行日 平成11年(1999)2月10日

(24) 登録日 平成10年(1998)11月20日

(51) Int. Cl.⁴
C09B 25/00

識別記号

P 1
C09B 25/00

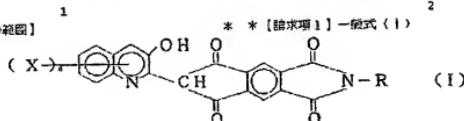
D

請求項の数1(全8頁)

(21) 出願番号	特願平2-11804	(73) 特許権者	999999999 三井化学株式会社
(22) 出願日	平成2年(1990)1月23日	(72) 発明者	東京都千代田区霞が関3丁目2番5号 小木曾 駿
(65) 公開番号	特開平3-217459	(72) 発明者	神奈川県横浜市芦辺区平戸3-42-7 森坂 宏行
(43) 公開日	平成3年(1991)9月25日	(72) 発明者	神奈川県横浜市鶴見区飯島町2-47 三沢 信美
検査請求日	平成3年(1991)8月7日	(72) 発明者	神奈川県横浜市鶴見区飯島町2882 伊藤 伸登
		審査官	神奈川県横浜市鶴見区飯島町2882 唐木 以知良
		(56) 参考文献	特開 昭51-103131 (JP, A) 特開 昭52-10330 (JP, A) 特開 平2-18460 (JP, A)
			総合算に並く

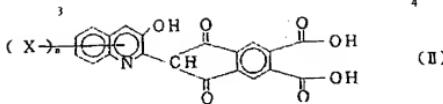
(54) 【発明の名称】 イミド化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】



(式(I)中、Xはハロゲン原子、メチル基、メトキシ基を表わし、nは0または1を表わし、Rは置換または無置換のアルキル基、アリール基、複素環基を表わす。) て示される化合物を製造するに際して、

10 一般式(II)



(式 (II) 中、X、nは式 (I) のX、nと同一の意味を表わす。)

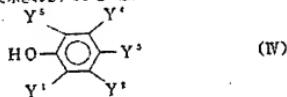
で示されるジカルボン酸と

一般式 (III) 。

R-NH

(式 (III) 中、Rは式 (I) 中のRと同一の意味を表わす。)

で示されるアミンを一般式 (IV)



(式 (IV) 中、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵は水素原子、置換基ま

*たなは置換後のアルキル基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアルコキシカルボニル基、ハロゲン原子を表わす。)

10 で示されるフェノール誘導体を宿媒として、190~170°Cで加熱反応させることを特徴とする式 (I) で表わされる化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

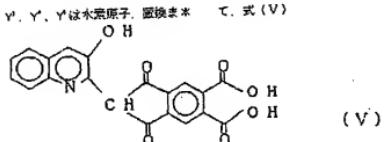
【産業上の利用分野】

本発明は、顔料、染料、カラー液晶用および偏光板用材料として用いられるイミド型の青色系の二色性色素の新規な製造法に関するものである。

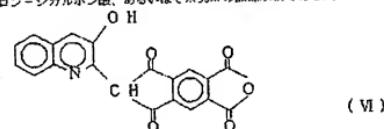
【従来の技術】

従来、一般式 (I) のような青色系のキノフタロン系色素が知られているが、これは、例えばその顔料として、式 (V)

20



で示されるキノフタロン-ジカルボン酸、あるいはその約30%の酸無水物である式 (VI)



で示される化合物と、式 (III)

R-NH (III)

(式 (III) 中、Rは置換または無置換アルキル基、アリール基、置換アミンを表わす。)

で示される化合物を加熱反応することにより得ることができます (特開昭52-10341、特開昭52-10342、特開昭52-27066)。

この場合、酸無水物 (VI) は、大気中の水分で容易に分解して、ジカルボン酸 (V) 式との混合物となってしまいます。

しかし、従来の方法では、式 (V) で示されるジカルボン酸と式 (III) で示されるアミンよりイミドを造

50 捷的に合成することは出来ず、前記特開昭に記載される方法では、純度よく、目的のイミド化合物を得ることはできなかった。

そのため、式 (V) や式 (VI) を中間体として製造した式 (I) の化合物を樹脂に混合した時は透明の樹脂成形物が得られない。又、液晶用二色性色素あるいは偏光板用二色性色素とした時は、不純物により二色比が著しく低下するという欠点があり、工業的には採用出来る方法ではなかった。

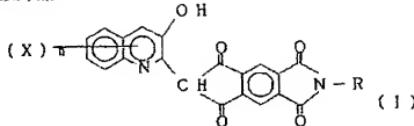
【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、キノフタロン-ジカルボン酸系の中間体を原料として、純度よく、目的の二色性色素イミド

50

5
化合物を得る製造方法を提供するところにある。
【課題を解決するための手段】

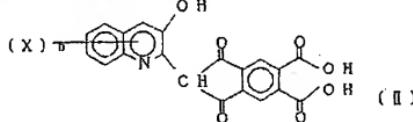
* 本発明は、一般式 (I)



(式 (I)) 中、Xはハロゲン原子、メチル基、メトキシ基を表わし、nは0または1を表わし、Rは置換または無置換のアルキル基、アリール基、複素環基を表わす。※

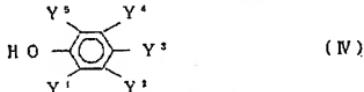
※す。)

で示される化合物を製造するに際して、
一般式 (II)



(式 (II)) 中、X、nは式 (I) のX、nと同一の意味を表わす。)

で示されるジカルボン酸と
一般式 (III)



(式 (IV)) 中、Y¹、Y²、Y³、Y⁴は水素原子、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアルキオキシカルボニル基、ハロゲン原子を表わす。)

で示されるフェノール試薬体を浴媒として、100~170℃で加熱反応させることを特徴とする式 (I) で表わされる化合物を製造方法である。

式 (II) 中、Xで表わされるキノリン環に置換してもよいハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

式 (III) 中、Rで示される置換または無置換のアルキル基の例としては、炭素数1~20の直鎖又は分岐の炭化水素基；メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル★

★R-NH₂

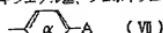
(式 (III)) 中、Rは式 (I) 中のRと同一の意味を表わす。)

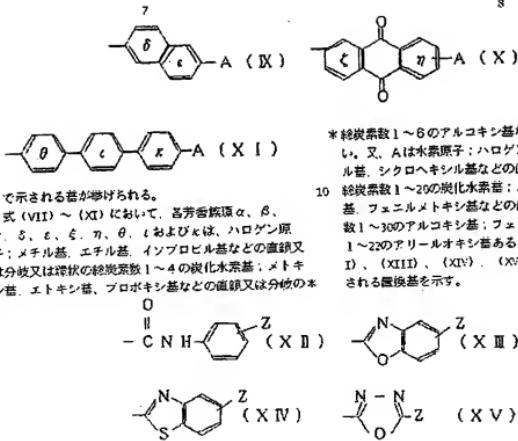
で示されるアミンを一般式 (IV)

(IV)

基、メトキシブチル基、フェノキシエチル基などの直鎖又は分岐の絶縁素数1~30のアルコキシアルキル基；クロルメチル基、クロエチル基、クロブチル基、フロロメチル基、フロエチル基、ブロムメチル基、ブロムエチル基、ブロムブチル基、ヨウ化メチル基、ヨウ化エチル基、ヨウ化ブチル基などの炭素数1~20のハロゲンアルキル基；トリフロロメチル基、トリクロロメチル基、ジブロムメチル基、ベンタフロエチル基、ヘptaフロブロブリル基などのハロゲンアルキル基；ベンジル基、フェニルエチル基などのアラルキル基などが挙げられる。

置換または無置換のアリール基の例としては、下記一般式 (VII)、(VIII)、(IX)、(X) および (XI)





で示される基が挙げられる。
 式 (VII) ~ (XI) において、呑苦蘇族原 α 、 β 、
 γ 、 δ 、 ε 、 ζ 、 η 、 θ 、 ι および κ は、ハログン原
 λ 、メチル基、エチル基、イソプロピル基などの直鎖又
 は分枝又は環状の絶対炭素数 1 ~ 4 の炭化水素基、メトキ
 ∇ エトキシ基、プロポキシ基などの直鎖又は分枝の本

* 絶縁素数 1～6 のアルコキシンなどで説かれててもよい。A は水素原子；ハログン原子；メチル基。エチル基。シクロヘキサンなどの直鎖または分岐又は環状の
 10 絶縁素数 1～20 の烷化水素基；メチキシン。エキシン。フェニルメチキシンなどの直鎖または分岐の絶縁素数 1～10 のアルコキシン；フェニルキシンなどの絶縁素数 1～23 のアリルオキシンあるいは、下記一般式 (XII I)、(XII D)、(XII E)、(XII F) および (XII G) で表わされる絶縁素数を示す。

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_3\text{Z}- \end{array} \quad (\text{XVI})$$

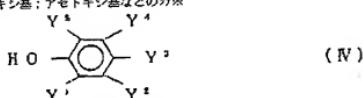
(式 (XII) ～ (XVI) の乙は水素原子; ハログン原子; メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの分岐又は直鎖の炭素数 1 ～ 20 の炭化水素基; メチキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブロキシ基など分岐又は直鎖の炭素数 1 ～ 10 のアルキヨキシ基; フェニル基、アブチル基などのアリール基; フェニキシ基などの絶対構造基; 1-アリーリオキシ基; アセトキシ基などのカルボキシ基)

*ルボキシ基: クロロメチル基、クロロエチル基などの炭素数1~2のハログノアルキル基; トリフルロメチル基などのバーハログノアルキル基; ベンジル基、フェニルメチル基などの炭素数1~2のアラルキル基を示す。

エテル基などの複数吸収帯を示す。

選択または無選択性の検索基質の例としては、チオフルボン、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、フラン、ピロール、キノリン、ピリジン、メチルピリジンなどの選択性又は無選択性の検索基質が挙げられる。

式(1)で示されるイミド化合物を製造するに際して、使用する溶媒は、式(IV)



(式IV)中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 は水素原子、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアルコキシカルボニル基、ハロゲン原子を表わす。)

式(IV)中、置換または環置換のアルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの直鎖又は分岐の純炭素数1~4の炭化水素基；クロル

メチル基、クロロエチル基、フルルメチル基、フルルエチル基、ブロムメチル基、ブロムエチル基、ヨウ化メチル基、ヨウ化エチル基などの焼葉数1~2のハロゲン基；トリフルロメチル基、トリクロロメチル基、ジブロムメチル基、ベンタクロロエチル基などのハーハロゲノアルキル基；ベンジル基などのアラルキル基などを含む。

筆者たちは無置換のアルコキシ基の例としては、メト

9
キン基、エトキシ基、プロポキシ基のような炭素数1～3の分岐又は直鎖の炭化水素オキシ基、クロロメトキシ基のようなハロゲンアルキシ基などが挙げられる。

置換又は無置換のアルコキシカルボニル基の例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロキシカルボニル基、ブロキシカルボニル基のような炭素数1～4の分岐又は直鎖の炭化水素オキシカルボニル基；クロロメトキシカルボニル基のようなハロゲンアルコキシカルボニル基などが挙げられる。

ハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

使用する溶媒の量は、前記の式(II)で示されるジカルボン酸1重量部に対して1～100重量部であり、工業的には5～20重量部が好ましい。

式(I)で示されるイミド化合物を製造するに際して、浴槽を加熱する温度は工業的には100～170°Cが好ましい。又、式(II)で表されるジカルボン酸と式(II)Iで表されるアミンとは当モル使用する。さらには、必要に応じてキノリン、インキノリン、ビリジンなど

*との触媒を添加してもよい。

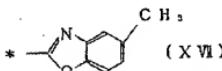
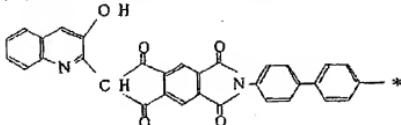
以下、本発明を実施例により詳しく説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものでないことはいうまでもない。

【実施例】

実施例1

3'-ヒドロキシキノフタロン-5,6-ジカルボン酸37重量部と4-アミノ-4'-(5-メチルベンゾオキサブリル)ビフェニル301重量部をイソキノリン130重量部、メタクレゾール3600重量部中で150°Cに加熱して反応させ、析出した結晶を過濾温度100°Cにて洗別し、メタクレゾール720重量部、メタノール6000重量部で洗浄、乾燥した。こうして得られた化合物を(甲)とする。

また、3'-ヒドロキシキノフタロン-5,6-ジカルボン酸水物を原料として特開昭62-270694に記載された製法、すなわちN-メチルピロリドンを溶媒として加熱蒸渉する方法を用いて得られるイミド化合物(式(XVII))



と前記化合物(甲)の赤外線吸収スペクトルの比較を行った結果、双方のスペクトルピーク値が一致することを確認した(表1)。

表1 赤外線吸収スペクトル

	対応するピーク(cm ⁻¹)		
化合物(甲)	1780	1722	1648
化合物(XVII)	1779	1721	1647

赤外線吸収スペクトルピーク1780cm⁻¹はイミド基の吸収を示している。

また、表2に示すように化合物(甲)の元素分析値は化合物(XVII)の計算値とよく一致している。

表2 元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	73.21	3.75	9.49
実測値	72.98	3.71	9.42

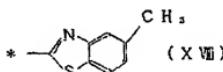
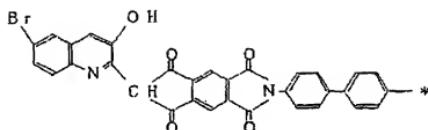
表1および表2の結果より、化合物(甲)は、式(XVII)のイミド化合物であることを確認した。

なお、化合物(甲)の収率は95%、液体クロマトグラフによる純度は98%であった。

実施例2

3'-ヒドロキシ-6'-ブロモキノフタロン-5,6-ジカルボン酸456重量部と4-アミノ-4'-(4'-ベンゾチアブリル)ビフェニル301重量部をイソキノリン130重量部、0-クロロフェノール9000重量部中で160°Cに加熱して反応させ、析出した結晶を過濾温度130°Cにて洗別し、0-クロロフェノール900重量部、メタノール900重量部で洗浄、乾燥し、式(XVIII)の化合物を得

た。



得られた化合物の元素分析値を表3に示す。

表3 元素分析値

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Br(%)
計算値	64.83	2.79	5.82	4.44	11.06
実測値	64.77	2.72	5.60	4.28	10.98

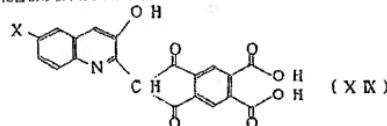
* %であった。

実験例3~9

表4に示すモノ置換アミンと下記一般式(XIX)のジカルボン酸誘導体を用いて、各溶媒中で反応を行い、相当する式(1)のイミド化合物を得た。

20 イミド化反応物の確認は、元素分析で行った。その結果を表3に示す。

また、式(XVIII)の化合物の収率は94%、純度は98%。



実験例 No.	(XXX) O _X	7	8	9	溶媒	反応温度(°C)	収率(%)
3	H				m-クレゾール	130	88
4	H				o-クレゾール	150	86
5	CH ₃				m-クレゾール	130	87
6	H				エチルフエノール	150	90
7	CH ₂				o-クロロフェノール	170	92
8	I				o-クレゾール	150	88
9	F				エチルフエノール	150	83

表5 元素分析値
15

	(上段 計算値 下段 理論値)		
	C(%)	H(%)	N(%)
実施例 3	75.32	4.56	6.13
	75.23	4.47	6.08
〃 4	73.63	3.51	6.96
	73.41	3.38	6.84
〃 5	76.76	4.06	5.84
	76.62	4.02	5.77
〃 6	76.69	3.25	5.89
	76.65	3.19	5.86
〃 7	69.72	3.07	8.13
	69.65	2.88	7.93
〃 8	64.11	3.00	5.22

*

	(上段 計算値 下段 理論値)		
	C(%)	H(%)	N(%)
	63.06	2.93	5.64
〃 9	66.05	4.85	6.42
	66.00	4.83	6.31

【発明の効果】

本発明の方法は、キノフタロン系ジカルボン酸を原料としてイミド化合物を合成し、かつ、従来の方法で製造した二色性色素以上の高純度色素を得ることが出来る点において優れた製造方法である。

*

フロントページの続き

(58) 製造した分野(Int.Cl.)*, DB名)

C09B 25/00

CA (STN)

WPIIDS (STN)

REGISTRY (STN)

(10) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-3019

(43) 公開日 平成9年(1997)1月7日

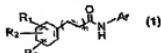
(51) Int.Cl ⁴	類別記号	序内登録番号	P 1	技術表示箇所
C 07 C 233/81		9547-4H	C 07 C 233/81	
A 61 K 31/165	ABX		A 61 K 31/165	ABX
31/275	ABN		31/275	ABN
31/425	ADS		31/425	ADS
31/44	ACV		31/44	ACV
審査請求 未調査 請求項の数 2 O.L (全 7 頁) 最終頁に記く				
(21) 出願番号	特願平7-151896	(71) 出願人	000105643	
(22) 出願日	平成7年(1995)6月19日		テルモ株式会社 京京都渾谷区渾ヶ谷2丁目44番1号	
		(72) 発明者	磯崎 正史 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内	
		(72) 発明者	中澤 壽一 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内	
		(72) 発明者	和川 博明 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内	

(54) 【発明の名前】 アミド誘導体およびそれを含有する医薬組成

(57) 【要約】

【構成】 2-(2,5-ジメトキシンシンナモイルアミノ)テアツールなどの下記一般式(1)で示されるアミド誘導体およびそれを含有する医薬剤。

【化1】



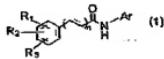
式1中、R1、R2、R3は、同一または異なって、水素、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基を示し、Arは、アリール基、nは0または1の整数を示す。

【効果】 平滑筋細胞に対する増殖抑制作用を有し、血管痙攣防止剤として有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で示されるアミド誘導体。

【化1】



(式1中、R₁、R₂、R₃は、同一または異なって、水素、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基を示し、Arはアリール基、nは0または1の整数を示す。)

【請求項2】 請求項1記載のアミド誘導体を含有してなる医薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、平滑筋細胞、骨メサンジウム細胞、神経芽細胞等の数種の中胚葉系細胞の増殖抑制作用を有し、PTCAの再狭窄、肥厚性心筋梗塞等に代表される疾患症並びに動脈硬化症疾患等を有効に治療しうるアミド誘導体、およびそれを含有する医薬剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 狹心症、心筋梗塞等における病態の発症は、それに先行して生じる冠動脈硬化症が大きな原因であることが知られている。血脈硬化によって生じる内腔の狭窄化や血管の弹性消失が、心筋細胞の栄養および酸素不足をもたらし、上記病態を誘導する。血管内腔の狭小化は、泡沫化マクロファージやコレステロールの内壁への蓄積に加え、血管中隔平滑筋細胞の内膜への遊走、内膜での増殖によって生じる細胞増殖性内膜肥厚がその大きな原因であると言われている。近年、狭窄を是する動脈硬化血管を外的に治療する方法として、經皮的冠動脈挿入術(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty:PTCA)が普及しつつある。PTCA術は大動脈などからバルーンカテーテルを透視的に挿入してゆき、狭窄部でバルーンを膨らませ、物理的に血管を拡張させるものである。

【0003】しかし、この治療法の最大の問題点は、施行後3~6ヶ月で、施行例の30~50%に再び狭窄が起きることである(Spencer E.King;Am.J.Cardiol,1987,50(3),1B)。この再狭窄は、コレステロールの沈着は観察されず、むしろそのほとんどを平滑筋細胞やこの細胞が生ずる細胞マトリックスによって構成され、いわゆる細胞障害性内膜肥厚である。従って、PTCA術後の再狭窄防止、ひいては動脈硬化の治療法としては、血管内腔で生じる平滑筋細胞の新生・増殖を抑制することが有効である。現在のこと、そのような従来技術としては特許公報特開平6-133829号、特許公報特開平6-305966号が報告されているが、平滑筋細胞の増殖をより強く抑制する活性物質の出現が強く望まれている。

【0004】 同様に慢性腎炎においても糸球体内外メサンジウム細胞の増殖並びに細胞間マトリックス増生が腎硬化をもたらし、腎機能低下を引き起す原因であることが知られている。そのほか、肝硬変症では間葉系細胞の星細胞の増殖並びに collagen の異常産生が、糖尿病症、膜透析時に生じる膜肥厚においても炎症後に生じる細胞芽細胞の異常増殖並びに細胞間マトリックス増生が病態の原因であると言われている。そのためこれらが原因の異常増殖並びに細胞間マトリックス増生を有効に治療しうる薬剤の開発が切望されている。

10 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従って本発明は、PTCA術後の再狭窄防止薬、自家血管および人工血管移植後の再狭窄防止薬ひいては動脈硬化の治療薬および予防薬として有用である化合物およびこれを有効成分とする血管壁肥厚防止薬を提供することを目的とする。加えて同様に炎症によって誘導される細胞増殖並びに細胞間マトリックスの増生に起因する膜肥厚あるいは膜性硬化症治療に有効な化合物としても提供する。

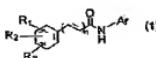
20 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明ならば、新規のアミド誘導体にし、それらの薬理活性を競合検討した結果、察くくことに本発明のアミド化合物が、PDGFによって誘導される血管平滑筋細胞の増殖作用を特異的に抑制することを見い出し、本発明を完成させた。前記本発明とは以下の通りである。

【0007】 下記一般式(1)で示されるアミド誘導体30 である。

【0008】

【化2】



【0009】 (式1中、R₁、R₂、R₃は、同一または異なって、水素、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基を示し、Arはアリール基、nは0または1の整数を示す。)

【0010】 また、本発明は上記のアミド誘導体を含有してなる医薬剤である。また、本発明は上記のアミド誘導体を含有してなる血管壁肥厚防止薬である。

【0011】 本明細書において「アルキル」とは、直鎖状または分岐鎖を意味し、これにはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ベンチル基、イソベンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0012】本明細書において「アルコキシ」とは、 $-OR$ (R はアルキル基) を意味し、これには、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブロキシ基、sec-ブロキシ基、イソブロキシ基、terti-ブロキシ基などが含まれるが、これらに規定されるものではない。

【0013】本明細書において「アリール」とは、置換または非置換の炭素環式または飽和環式芳香族基 (置換基は、ハログン基、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、およびハログン置換アルキル基から選ばれる) を意味し、これにはフェニル基、1-または2-二ナフチル基、2-、3-または4-ビリジン基、2-または3-フリジン基、2-4-または5-チアゾリル基などが含まれるが、これらに規定されるものではない。

【0014】本明細書において「アリールオキシ」とは、 $-OR$ (R はアリール基) を意味し、これにはフェノキシ基、1-ナフチルキシ基、2-ナフチルキシ基などが含まれるが、これらに規定されるものではない。

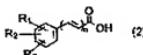
【0015】本明細書において「ハログン」とは、フッ素原子、塩素原子、氯素原子、ヨウ素原子に由来する基を意味する。

【0016】本明細書において「ハログン置換アルキル」とは、1-またはそれ以上のハログンで置換された上記アルキル基を意味し、これにはクロメチル基、トリアルコロメチル基、2,2-ジフルオロアルキル基などが含まれるが、これらに規定されるものではない。

【0017】本発明の化合物は、いずれも文献未載の新規化合物であり、一般式 (1) で表される化合物は、例えば下記一般式 (2) で表されるカルボン酸誘導体に、カルボン酸活性化剤を反応させたカルボキシル基における反応性側鎖に焼き、ついで、下記一般式 (3) で表されるアミン誘導体と反応させることによって製造することができる。

【0018】

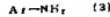
【化3】



【0019】(式2中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は前記一般式 (1) と同じ意味を持つ。)

【0020】

【化4】



【0021】(式3中、 A_2 は前記一般式 (1) と同じ意味を持つ。)

【0022】カルボン酸誘導体 (2) とカルボン酸活性化剤との反応において、カルボン酸活性化剤としては、例えば塩化オニル、五塩化リン、クロロキ酸エチル (クロロキ酸メチル、クロロキ酸エチル)、塩化オキサ

リル、カルボジミド類 (例えば、 N,N' -ジシクロヘキシカルボジミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド (WSCG)) などがあげられるが、カルボジミド類は N -ヒドロキシベンゾトリアルコール、4-ジメチルアミノビリジンまたはヒドロキシベンゾトリアルコールを併用してよい。この反応は通常、例えば塩化メチレン、クロロホルムなどのハログン化炭化水素類、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、イソブロピューテルなどのエーテル類、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミドまたはこれらとの混合溶媒などの存在下に行われる。反応温度は通常 -10°C ~ 50°C である。

【0023】この反応において、カルボン酸活性化剤として、塩化チオニル、塩化チオキサリルまたは五塩化リンを用いた場合は反応性誘導体として部ハログン化物が得られ、カルボン酸活性化剤としてクロロキ酸エチルを用いた場合には反応性誘導体として混合融解物が得られ、またカルボン酸活性化剤としてカルボジミド類を用いた場合には反応性誘導体として活性エスチルが得られる。

【0024】カルボン酸誘導体 (2) のカルボキシル基における反応性誘導体とアミン誘導体 (3) の反応では、該反応誘導体が既にハログン化物である場合は例えば塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトンなどの溶媒中、脱脂剤 (ヒリジン、トリエチルアミン、庚酸カリウム、庚酸水素カリウム、庚酸水素ナトリウムなど) の存在下に無水または含水条件下に行なわれる。反応温度は -50°C ~ 100°C 、好ましくは -10°C ~ 30°C である。該反応性誘導体が活性エスチルまたは混合融解物である場合はカルボン酸誘導体 (3) のカルボン酸活性化剤との反応で用いた溶媒と同様な溶媒中で行なうことができる。この場合の反応温度は通常 0 ~ 30°C で反応時間は通常 1 ~ 5 時間である。このように製造されるアミド誘導体 (1) は、自己公知の分離・精製段階 (例えば、クロマトグラフィー、再結晶) などにより単離が取ことができる。

【0025】本発明のアミド誘導体は場合によっては薬学的に許容しうるその量であっても良く、例えばナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機堿基との塩、例えばトリエチルアミン塩、ヒリジン塩、トロメタミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、半胱塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、堿基塩、硫酸塩、硫酸塩等、アルギニン、リジン、アスパラギン酸などのアミノ酸塩等が挙げられる。

【0026】本発明のアミド誘導体は、血管壁肥厚防止薬として経口的にも非経口的 (例えば、肺内、肺内、肺内、皮下) にも投与することができる。本発明の有効成分

化合物の投与量は、患者の年齢、体重、症状によって異なるが、通常、1日当たり約0.1～1000mg/kg、好ましくは1～100mg/kgを1～3回に分けて投与する。

【0027】本発明の化合物は有効成分もしくは有効成分の1つとして単独または製剤組合と共に公知の製剤技術によって製剤、飲料、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、水剤、懸濁剤、注射剤、点眼剤、もしくは栓塞性等の投与に適した任意の製剤形態をとることができる。具体的に製剤組合としては、てんかん類、ショ糖、乳糖、マルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム、無水ケイ酸、および硫酸ケイ酸アルミニウム等の無機形態、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラチンおよびポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、被覆カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび被覆ポリビニルピロリドン等の崩壊剤、ステアリン酸グリセリウムおよびタルク等の滑潤剤、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースセテートサクシネート、メタアクリル酸およびメタアクリル酸メチルコポリマー等の被覆剤、ポリエチレンジリコール等の溶解助剤、ラウリル硫酸ナトリウム、レシチン、ソルビタンモノオレイン、ポリオキシエチレングリコールビテル、シクロヘキサジカルボン酸エチル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびグリセリルモノステアレート等の乳化剤、EDTA等のキレート剤、緩衝剤、保湿剤、防腐剤、カカオ油およびウイタブジールW35等の香料をあけることが出来る。

【0028】

【実施例】次に実施例、試験例をあげて本発明をさらに詳しく述べるが、本発明はこれらの実施例、試験例に限定されるべきものではない。

【0029】(実施例1)

2-(2,5-ジメトキシシナモイルアミノ)チアゾールの合成

2-アミノチアゾール(1.20g, 12mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)溶液に、2,5-ジメトキシシナモイルアミド(2.08g, 10mmol)を加える。さらに1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボキシミド塩酸塩(1.91g, 10mmol)とジメチルアミノビリジン(122mg, 1mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水および硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムの溶出割合より下記式(4)にその構造を示し、下記の性質を示す無色固体(再結晶: 酸酢エチル-ヘキサン)を得た。

3.4g, 4.6%を得た。

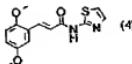
【0030】Mp: 220.0-221.0°C

¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 3.79(3H, s), 3.85(3H, s), 7.00(1H, d, J=2.75), 7.02(1H, s), 7.11(1H, d, J=2.75Hz), 7.20(1H, d, J=3.66Hz), 7.49(1H, d, J=15.93Hz), 7.88(1H, d, J=15.93Hz)

10 MS(FAB): 292(M+1)

【0031】

【化5】



【0032】(実施例2)

4-シアノ-4-フェニルベンズアニリドの合成

4-ビュニルカルボクライド(1.08g, 5mmol)の塩化メチレン(30ml)溶液に、ジメチルアミノビリジン(7.33mg, 6mmol)と4-シアノアニリン(5.91mg, 5mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈し、1塩基塩酸水溶液、飽和硫酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムの溶出割合より下記式(5)にその構造を示し、下記の性質を示す無色固体(再結晶: 酸酢エチル-ヘキサン)を得た。

30 の目的化合物(9.90mg, 66%)を得た。

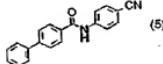
【0033】Mp: 215.0-216.0°C

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.41(1H, t, J=7.80Hz), 7.45(2H, t, J=7.80Hz), 7.62(2H, d, J=7.80Hz), 7.64(2H, d, J=8.40Hz), 7.72(2H, d, J=8.10Hz), 7.81(2H, d, J=8.40Hz), 8.03(1H, b, b)

40 MS(FAB): 299(M+1)

【0034】

【化6】



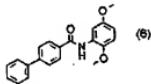
【0035】(実施例3)

2',5'-ジメトキシ-4-フェニルベンズアニリドの合成

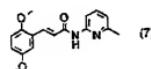
31 実施例1の方法に據じて、下記式(6)にその構造を示す淡黄色固体(再結晶: THF)の目的化合物(1.

(5)

し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。
 [0036] $M_p: 139.0 - 140.0^{\circ}\text{C}$
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.61 (1H, d, $J = 8.80\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 8.80\text{Hz}$), 7.40 (1H, t, $J = 7.30\text{Hz}$), 7.47 (2H, $J = 7.30\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J = 7.30\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J = 8.60\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J = 8.60\text{Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.62 (1H, bs)
 $\text{MS (FAB)}: 334 (\text{M}+1)$
 [0037]
 [化7]

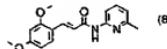


[0038] (実施例4)
2-(3,5-ジメトキシシナモイルアミノ)-6-メチルピリジンの合成
 実施例2の方法に準じて、下記式(7)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。
 [0039] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)
 δ (ppm) : 2.46 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 6.83 - 6.91 (3H, m), 7.00 (1H, s), 7.62 (1H, dd, $J = 8.4, 7.6\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.53 (1H, bs)
 $\text{MS (FAB)}: 299 (\text{M}+1)$
 [0040]
 [化8]

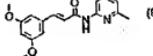


[0041] (実施例5)
2-(2,4-ジメトキシシナモイルアミノ)-6-メチルピリジンの合成
 実施例2の方法に準じて、下記式(8)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。
 [0042] $M_p: 138 - 143^{\circ}\text{C}$
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.47 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.46 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.41 (1H, s)

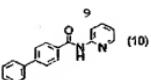
7
 8
 H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, s)
 $\text{MS (FAB)}: 299 (\text{M}+1)$
 [0043]
 [化9]



10
 [0044] (実施例6)
2-(3,5-ジメトキシシナモイルアミノ)-6-メチルピリジンの合成
 実施例1の方法に準じて、下記式(9)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。
 [0045] $M_p: 136 - 138^{\circ}\text{C}$
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.46 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J = 15.4\text{Hz}$), 6.48 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J = 8.0, 7.6\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J = 15.4\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.69 (1H, s)
 $\text{MS (FAB)}: 299 (\text{M}+1)$
 [0046]
 [化10]



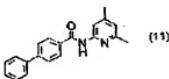
30
 [0047] (実施例7)
2-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)ピリジンの合成
 実施例1の方法に準じて、下記式(10)にその構造を示し、下記の性質を示す目的化合物を製造した。
 [0048] $M_p: 164 - 165^{\circ}\text{C}$
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.02 - 7.06 (1H, m), 7.37 - 7.41 (1H, m), 7.44 - 7.49 (2H, m), 7.61 - 7.63 (2H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.73 - 7.77 (1H, m), 8.00 (2H, d, $J = 8.80\text{Hz}$), 8.21 - 8.23 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J = 8.40\text{Hz}$), 9.02 (1H, s)
 $\text{MS (FAB)}: 275 (\text{M}+1)$
 [0049]
 [化11]



【0050】(実施例8)
2-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)-4,6-ジメチルピリジンの合成
実施例1の方法に準じて、下記式(11)に示す目的化合物を製造した。

【0051】Mp: 156-159°C
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 2.42 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.71 (2H, d, J=8.6Hz), 8.00 (2H, d, J=8.6Hz), 8.07 (1H, s), 8.60 (1H, s)
MS (FAB): 303 (M+1)

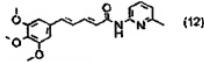
【0052】
【化12】



【0053】(実施例9)
2-(5-(3,4-ジエノイル)-トリメトキシ)フェニル)-ペンタ-2,4-ジエノイルアミノ-6-メチルピリジンの合成
実施例1の方法に準じて、下記式(12)に示す目的化合物を製造した。

【0054】Mp: 169-171°C
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.88 (6H, s), 3.90 (3H, s), 6.07-8.15 (9H, m), 8.27 (1H, bs)
MS (FAB): 377 (M+1)

【0055】
【化13】



【0056】(試験例)
培養平滑筋細胞の増殖抑制作用
6週齢Wistar系雄性ラット(日本チャールズリバーサ

製)の背部大動脈から中膜平滑筋を取り出し、1mmの切片にした後、2.5cm²の培養フラスコ(コーニング社製)に付りつけ、10%牛血清を含む(Dulbecco modified eagle medium (以下D MEMと略す: 日本社製)中で、2-3週間37°C、95%O₂+5%CO₂の条件下にてインキュベーターで培養した。切片から伸長し、分裂した細胞を初代培養平滑筋細胞として採取した。初代培養平滑筋細胞は、直径9cmのシャーレ(コーニング社製)にて10%牛胎児血清(ギブコ社製)を含むD MEM中で培養し、コンフルエンスに達する3-4日目に3倍量に倍増した。この操作を4-8回繰り返す間の、すなわち、代数5-9代の間の細胞を用いて試験を行った。上記培養平滑筋細胞は24穴プレート(ファルコン社製)に8×10⁴個の平滑筋細胞/穴/7.00μl D MEMの割合で培養した。オーバーナイト後、無血清にして、2日間インキュベーターで培養した。この条件下では、培養平滑筋細胞は細胞周期がG₀期(休止期)になら、分裂しなくなる。

【0057】試験に供したヒドロキサム誘導体はdimethylsulfoxide (DMSO)に溶解後、4% bovine serum albuminを含むD MEMによりまず100倍に希釈し、さらにD MEMで20倍に希釈した。つまり2000倍各試験濃度を増殖抑制因子とともに上記条件での細胞に添加した。使用した増殖因子は、10%牛胎児血清、10ng/ml血小板増殖因子(PDGF)、5ng/ml胰維織細胞増殖因子(EGF)、20ng/mlインスリン様増殖因子-1(IGF-1)をそれぞれ使用した。刺激18時間後に0.5μCi/ml/穴の割合([3H]-methyl thymidine(アラミド同位体)を添加し、6時間後に培地を除去した。細胞は1mlのリソ酸鈉液液(Ca²⁺, Mg²⁺-free)で2回洗浄後、5.00μl/0.1% SDSを含むトリス塗膜液液で溶出した。十分に搅拌後、5.00μlのうち1.00μlをろ紙に染み込ませ風乾させた。ろ紙は4°C下、5%トリクロロ酢酸(含10.0mMピロリン酸ナトリウム)で15分ずつ3回、エタノールで15分ずつ2回洗浄後風乾し、トルエン系シンチレーター-10mlを含むパイアル風乾に沈めた。これを液体シンチレーションカウンター(ピッカード社製)にて5分間測定した。表1には10%牛胎児血清と10ng/ml血小板増殖因子(PDGF)刺激による薬物の50%平滑筋細胞増殖阻害活性濃度(1C₅₀)を示す。

【0058】

【表1】

表1 結膜平滑筋細胞増殖抑制に対する
本発明のアミド誘導体の抑制効率

実験番号	構造式	IC50%抑制濃度 (nM/L)	PD50%抑制濃度 (nM/L)
1	4	7.2×10^{-6}	1.9×10^{-4}
2	6	>100	5.8×10^{-7}
3	5	4.1×10^{-6}	1.5×10^{-4}
4	7	1.1×10^{-6}	1.3×10^{-4}
5	8	1.5×10^{-6}	2.2×10^{-4}
6	9	6.5×10^{-6}	1.3×10^{-4}
7	10	>100	2.0×10^{-4}
8	11	2.8×10^{-6}	8.1×10^{-4}
9	12	4.2×10^{-6}	6.2×10^{-4}

【0059】(急性毒性) ICR系雄性マウス(5週齢)を用いて経口および静脈内投与により急性毒性試験を行った結果、本発明のアミド誘導体のLD₅₀はいずれも320mg/kg以上であり、有効性に比べて高い安全性が確認された。

【0060】

*【発明の効果】本発明に係る新規なアミド誘導体およびこれを含有する医薬製剤は、平滑筋細胞に代表される骨メサンジウム細胞、線維芽細胞等の数種の中胚葉系細胞の増殖抑制作用を有し、PTCA後の再狭窄、慢性糸球体腎炎等に代表される炎症性並びに細胞増殖性膠原硬化症を有効に治療しうる医薬品として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ^o	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 231/02		9547-4H	C 07 C 231/02	
233/02		9547-4H	233/02	
233/64		9547-4H	233/64	
233/88		9547-4H	233/88	
255/60		9357-4H	255/60	
C 07 D 213/75			C 07 D 213/75	
277/46			277/46	